

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

SEQUIDOT, depotplåster

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fas I

Varje plåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,78 mg estradiol och frisätter 50 mikrogram estradiol / 24 timmar. Varje plåster är 5 cm².

Fas II

Varje plåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,51 mg estradiol samt 4,80 mg noretisteronacetat och frisätter 50 mikrogram estradiol respektive 250 mikrogram noretisteronacetat / 24 timmar. Varje plåster är 16 cm².

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Fas I

Rektangulärt halvgenomskinligt plåster med rundade hörn, där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager. Individuellt förpackade i värmeförseglade kuvert.

Fas II

Runt halvgenomskinligt plåster där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager. Individuellt förpackade i värmeförseglade kuvert.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Behandlingen är avsedd för kvinnor med minst 6 månader sedan senaste menstruation. Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringssätt

Sequidot är en kontinuerlig sekventiell beredning för transdermal användning. En behandlingscykel består av 4 plåster Fas I följt av 4 plåster Fas II.

Behandlingen påbörjas med Fas I plåstret. Nästa behandlingscykel påbörjas omedelbart efter att det sista plåstret Fas II avlägsnats.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Terapiinsättning

Behandlingen kan sättas in närhelst det passar till de flesta kvinnor efter menopaus, som inte får annan östrogenbehandling.

Kvinnor som redan står på kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagen-terapi kan övergå till Sequidot direkt.

Kvinnor som står på cyklisk eller sekventiell östrogen/gestagen-terapi ska avsluta den pågående behandlingscykeln innan behandling med Sequidot Fas I påbörjas. Första dagen av en bortfallsblödning är lämplig tidpunkt att påbörja behandling med Sequidot.

Allmänna instruktioner

Fas I plåster appliceras på buken var 3:e eller var 4:e dag under de första 14 dagarna av en 28 dagars cykel. Därefter appliceras Fas II plåster på buken var 3:e eller var 4:e dag under de återstående 14 dagarna i cykeln.

Kvinnan bör upplysas om att en månatlig blödning vanligtvis förekommer.

Administreringssätt

Plåstret bör appliceras på buken och får aldrig appliceras på eller i närheten av bröstet.

Plåstret fästs omsorgsfullt på en ren och torr hudyta som inte är skadad eller irriterad. Hudytan får inte vara fet dvs. plåstret ska inte användas tillsammans med fuktkräm, hudlotion eller hudolja. Midjelinjen bör undvikas eftersom tätt åtsittande klädesplagg kan skava av plåstret.

Plåstren får inte appliceras två gånger i följd på samma ställe. Det bör gå minst 1 vecka innan samma hudyta används igen.

Efter att ett kuvert med plåster öppnats, avlägsnas halva skyddsfilmen utan att sidan med klister vidrörs med fingrarna. Plåstret fästs omedelbart på hudytan. Därefter avlägsnas den andra halvan av skyddsfilmen och plåstret pressas fast genom att trycka med handflatan i minst 10 sekunder. Avslutningsvis pressas kanterna ned omsorgsfullt.

Försiktighet bör iakttas vid bad eller andra aktiviteter så att plåstret inte lossnar.

Om plåstret faller av (t.ex. efter ansträngande fysisk aktivitet, ymnig svettning eller friktion från tätt åtsittande klädesplagg) kan samma plåster appliceras igen på en annan hudyta. Det ursprungliga doseringsschemat följs därefter; dvs. bytesdagen ändras ej.

När plåstret applicerats på huden bör det inte utsättas för solljus under någon längre tid.

Har kvinnan glömt att applicera ett plåster ska ett nytt plåster appliceras så snart som möjligt. Fortsätt sedan att följa det ursprungliga schemat. Den avbrutna behandlingen kan orsaka att postmenopausala symtom, genombrottsblödningar och spotting uppträder.

Om häftmassa skulle finnas kvar på huden efter att plåstret avlägsnats bör man gnugga området försiktigt med en oljebaserad hudkräm eller lotion för att ta bort rester av häftmassan.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, som t.ex. dipropylenglykol (kan orsaka hudirritation)

- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till avsnitt 4.3

Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Sequidot:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos

kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Hypotyreoidism

- Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoidhormon bör regelbundet kontrolleras avseende tyreoidafunktion när de behandlas med HRT för att säkerställa att tyreoidhormonnivåerna ligger kvar inom ett acceptabelt intervall.

Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

- Fall av anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, som utvecklats när som helst under estradiolbehandling och krävde akut medicinsk behandling, har rapporterats efter marknadsgodkännandet.

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Kontaktsensibilisering kan förekomma vid alla topikala applikationer. Även om det är mycket sällsynt kan kvinnor utveckla kontaktsensibilisering mot något av innehållsämnen i plåstret och ska varnas för att svår hypersensibilisering kan inträffa vid fortsatt exponering för det orsakande ämnet.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

ALAT-förhöjningar

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper.

Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Estradiol metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, varför samtidig administrering med CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, erytromycin, kan medföra en ökad exponering av estradiol.

Vid transdermal tillförsel undviks första passage-effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen och gestagen antas påverkas i mindre utsträckning än peroralt intagna hormoner av andra enzyminducerande substanser.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Vissa blodprovsanalyser kan påverkas av östrogenbehandling, t.ex. glukostoleranstest och sköldkörtelfunktionstest.

Farmakodynamiska interaktioner

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Sequidot är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling, ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteronacetat, tyder inte på några fosterskadande effekter. Vid doser högre än vad som normalt används i perorala konceptionsmedel och HRT-beredningar har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen och gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Sequidot är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor behandlade med Sequidot kan förvänta sig biverkningar. Vanligast rapporterade biverkan är bröstspänningar och smärta i bröstet (31 %), reaktioner på applikationsstället (20 % vanligen lindrigt erytem), dysmenorré (19 %), oregelbundna blödningar (16 %) och huvudvärk (10 %).

Följande biverkningar har observerats:

Tabell 1:

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA SOC nivå)	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från till- gängliga data)
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet		
<i>Metabolism och nutrition</i>					Nedsatt kolhydrat- tolerans	Anafylak- tisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Psykiska störningar</i>		Depression, nervositet, affektlabilitet		Libido- förändringar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Sömnsvårig- heter	Migrän, yrsel	Parestesi	Korea	
<i>Ögon</i>					Överkänslig- het för kontaktlinser	
<i>Blodkärl</i>			Förhöjt blodtryck	Venös emboli		Åderbråck*
<i>Magtarmkanalen</i>		Illamående, diarré, dyspepsi, buksmärta, flatulens	Kräkning			
<i>Lever och gallvägar</i>				Gallblåse- sjukdom, kolelitiasis	Kolestatisk gulsot	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Reaktioner på applikations- stället†, erytem	Akne, utslag, pruritus, torr hud	Missfärgning av huden	Alopeци	Hirsutism, hudnekros	Kontakt- dermatit

<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggvärk		Myasteni		Extremitets-smärta*
<i>Reproduktions organ och bröstkörtel</i>	Bröst-spänning och värk, dysmenorré, menstrua-tions-rubbning	Bröstförstoring, menorragi, vaginal flytning*, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasm, vaginal infektion, endometrie-hyperplasi		Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället</i>		Värk, asteni, perifert ödem, viktökning				
<i>Undersökningar</i>			Transaminas-ökning			

(*) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(†) Reaktionen på applikationsstället innefattande lokal blödning, blåmärken, sveda, obehag, torrhet, eksem, ödem, erytem, inflammation, irritation, smärta, papler, parestesier, pruritus, utslag, missfärgning av huden, hudpigmentering, svullnad, urtikaria och vesikler.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier – Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1

Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Women´s Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogruppern efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer

‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

CI = konfidensintervall

Risken för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie cancer (Relativ Risk på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan

händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
CI = konfidensintervall			

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke* över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och haemorragisk stroke

Andra biverkningar som har rapporterats i association med behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)
- Torra ögon
- Förändring i tårffilmens komposition.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

På grund av administreringssättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron ska inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska depotplåstret avlägsnas från huden. Symtom på överdosering vid oral behandling med östrogener är bröstspänningar, illamående, kräkning och/eller metrorragi. Överdoser

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener, sekvenspreparat, noretisteron och östrogen, ATC-kod: G03FB05

Den aktiva substansen, estradiolhemihydrat, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster.

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor. Efter 11 behandlingscykler med Sequidot fick 64 % av kvinnorna regelbundna bortfallsblödningar. Oregelbunden blödning och/eller stän

- Osteoporosprofylax.
- Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
- Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
- Efter två års behandling med Sequidot hade BMD i ländryggen ökat med 5,53 % $\pm$ 0,63 % (medelvärde $\pm$ SD). 95,0 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.
- Sequidot hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter två år var 3,07 % $\pm$ 0,64 % (medelvärde $\pm$ SD) i lårbenshalsen och 3,12 % $\pm$ 0,46 % (medelvärde $\pm$ SD) i hela höften.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Transdermalt administrerat estradiol undgår den första passage-effekt som ses med oralt administrerade östrogenprodukter.

Estradiol: Sequidot depotplåster ger serumnivåer av estradiol och estron/estradiolkvoter inom det område som normalt ses hos premenopausala kvinnor i tidig (estradiol > 40 pg/ml) till intermediär follikelfas. Dessa karaktäristika upprätthålls under en hel användningsperiod, 84-96 timmar. Upprepad applicering av Estalis Sekvens fas I (50/0 mikrogram/dag) depotplåster, som är bioekvivalent till Sequidot fas I, resulterade i maximala estradiolkoncentrationer i serum (C_{max}) vid steady-state på 71 pg/ml och genomsnittlig estradiolkoncentration i serum (C_{medel}) vid steady-state på 51 pg/ml. Vid appliceringsintervallets slut var den genomsnittliga estradiolkoncentrationen i serum (dalvärdet) 41 pg/ml.

Upprepad applicering av Sequidot fas II (50/250 mikrogram/dag) depotplåster resulterade i maximala estradiolkoncentrationer i serum (C_{max}) vid steady-state på 71 pg/ml och genomsnittlig estradiolkoncentration i serum (C_{medel}) vid steady-state på 52 pg/ml. Vid appliceringsintervallets slut var den genomsnittliga estradiolkoncentrationen i serum (dalvärdet) 46 pg/ml.

Noretisteronacetat: Upprepad applicering av Sequidot resulterade maximala noretisteronkoncentrationer i serum (C_{max}) vid steady-state på 1060 pg/ml och genomsnittlig noretisteronkoncentration i serum (C_{medel}) vid steady-state på 832 pg/ml. Vid appliceringsintervallets slut var den genomsnittliga noretisteronkoncentrationen i serum (dalvärdet) 681 pg/ml.

Metabolism och eliminering

Estradiol: Estradiol har en kort eliminations-halveringstid på ca 2-3 timmar varför serumnivåerna snabbt avklingar när depotplåstret avlägsnats. Efter att plåstret tagits bort återgår serumkoncentrationerna av estradiol till obehandlade postmenopausala nivåer (< 20 pg/ml) inom 4-8 timmar.

Noretisteron: Eliminationshalveringstiden för noretisteron har rapporterats vara ca 6-8 timmar. Efter att plåstret avlägsnats minskar serumkoncentrationen av noretisteron snabbt och är mindre än 50 pg/ml inom 48 timmar.

Minimala fluktuationer i serumkoncentrationer av estradiol och noretisteron visar att utsöndringen är konstant över hela doseringsintervallet.

Ingen ackumulering av estradiol eller noretisteron sker efter upprepade appliceringar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilerna för estradiol och noretisteron är väl kända. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever. Långvarig kontinuerlig tillförsel av noretisteron i vissa djurarter ökar frekvensen av tumörer i hypofys och äggstockar hos kvinnor och i lever och bröst hos män.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fas I

Häftmassa:

akryl- och silikonhäftmassa

oleylalkohol

dipropylenglykol

povidon (E1201)

Plåsterfilm:

Etylen/vinylacetatsampolymer och vinylidenklorid/metylakrylatsampolymerlaminat

Skyddsfilm:
polyesterfilm belagd med fluorpolymer

Fas II

Häftmassa:
akryl- och silikonhäftmassa
povidon (E1201)
oljesyra
dipropylenglykol

Plåsterfilm:
polyesterfilm

Skyddsfilm:
polyesterfilm belagd med fluorpolymer

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten är 18 månader; 17 månader vid förvaring i kylskåp (2 °C - 8 °C) plus 1 månad vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
Efter utlämning till kund: Förvaras vid högst 25 °C i högst 1 månad.
Plåstren ska förvaras i originalförpackningen (förseglad foliekuvert).
Plåstret ska användas omedelbart efter att kuvertet har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depotplåstren är individuellt förpackade i värmeförseglade papper/polyeten-kuvert.

Varje förpackning innehåller:
8 depotplåster (4 fas I och 4 fas II) eller
24 depotplåster (12 Fas I och 12 Fas II).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Använt plåster ska vikas ihop med den självhäftande sidan inåt och förvaras på ett säkert sätt så att barn inte kommer åt plåstret. Återlämna använt eller ej använt plåster till apotek, helst i originalförpackningen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21846

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-03-31

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-03-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-17